

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

Année 1941

THÈSE

N°

386

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLOME D'ÉTAT)

PAR

VIALLE Robert-Antoine-Henri

Né le 22 Juillet 1914, à Paris

LES SULFAMIDES

Le Sulfathiazol (2090 R P)

dans le Traitement des

Colibacilluries de la Grossesse

Président : M. COUVELAIRE, professeur

IMPRIMERIE L. MARCELIN
10, RUE DU VIEUX-COLLÈGE
— AUTUN 1941 —

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

Année 1941

THÈSE

N°

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLOME D'ÉTAT)

PAR

VIALLE Robert-Antoine-Henri

Né le 22 Juillet 1914, à Paris

LES SULFAMIDES

Le Sulfathiazol (2090 R P)

dans le Traitement des

Colibacilluries de la Grossesse

Président : M. COUVELAIRE, professeur

IMPRIMERIE L. MARCELIN

10, RUE DU VIEUX-COLLÈGE

— AUTUN 1941 —



Le Doyen BAUDOUIN

I. — Professeurs

MM.

Anatomie	ROUVIÈRE
Physiologie	Léon BINET
Physique médicale	STROHL
Chimie médicale	OLONOVSKI
Bactériologie	Robert DEBRÉ
Parasitologie et histoire naturelle médicale	BRUMPT
Pathologie et thérapeutique générales	BAUDOUIN
Pathologie médicale	PASTEUR-VALLÉRY-RADOT
Pathologie chirurgicale	MONDOR
Anatomie pathologique	LEROUX
Histologie	CHAMPY
Pharmacologie et matière médicale	TIFFENEAU
Thérapeutique	AUBERTIN
Hygiène et médecine préventive	TANON
Médecine légale	N...
Histoire de la médecine et de la chirurgie	LEVY-VALENSI
Pathologie expérimentale et comparée	Henri BENARD
Hydrologie thérapeutique et climatologie	CHIRAY
Clinique médicale	ABRAMI
	FIESSINGER
	LOEPER
	RATHERY
Hygiène et clinique de la première enfance	LEREBOLLETT
Clinique des maladies des enfants	N...
Clinique des maladies mentales et des maladies de l'encéphale	LAIGNEL-LAVASTINE
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques	GOUGEROT
Clinique des maladies du système nerveux	GUILLAIN
Clinique des maladies infectieuses	LEMIERRE
Clinique chirurgicale	N...
	GOSSET
	GRÉGOIRE
	LENORMANT
Clinique ophtalmologique	VELTER
Clinique urologique	CHEVASSU
	COUVELAIRE
Clinique d'accouchements	JEANNIN
	LÉVY-SOLAL
Clinique gynécologique	MOCQUOT
Clinique chirurgicale infantile et orthopédie	OMBRÉDANNE
Clinique thérapeutique médicale	HARVIER
Clinique oto-rhino-laryngologique	LEMAITRE
Clinique thérapeutique chirurgicale	N...
Clinique propédeutique	M. VILLARET
Clinique de la Tuberculose	TROISIER
Clinique chirurgicale orthopédique de l'adulte	MATHIEU
Clinique de cardiologie	LAUBRY
Clinique de neuro-chirurgie	Clovis VINCENT
Assistance Médico-sociale	N...
	HAZARD
	MULON
Professeurs sans chaire	OLIVIER
	SANNIE
	VERNE

II. — Agrégés en exercice

MM.

AMELINE . . .	Pathologie chirurgicale
BARIÉTY . . .	Pathologie médicale
BERNARD Etienne	Pathologie médicale
BESANÇON Justin	Hydrologie
BONNET . . .	Bactériologie
BOULANGER . . .	Chimie
BOULIN . . .	Pathologie médicale
BROUET . . .	Pathologie médicale
BULLIARD . . .	Histologie
CACHERA . . .	Pathologie médicale
CORDIER . . .	Anatomie
COSTE . . .	Pathologie médicale
COUVELAIRE Roger	Urologie
DELARUE . . .	Anatomie pathologique
DELAY . . .	Pathologie médicale
DEGREZ (H.) . . .	Physique
DESOILLE . . .	Médecine légale
DIGONNET . . .	Obstétrique
DOGNON . . .	Physique
FÈVRE . . .	Pathologie chirurgicale
FUNCK-BRENTANO . . .	Pathologie chirurgicale
GALLIARD . . .	Parasitologie
GARCIN . . .	Pathologie médicale
Mlle GAUTHIER-VILLARD	Anatomie pathologique
De GENNES . . .	Pathologie médicale

MM.

GIROUD . . .	Histologie
HAGUENAU . . .	Pathologie médicale
HALPHEN . . .	Oto-rhino-laryngologie
JOANNON . . .	Hygiène
LACOMME . . .	Obstétrique
LANTUEJOUL . . .	Obstétrique
LAVIER . . .	Parasitologie
LELONG . . .	Pathologie médicale
LEMAIRE . . .	Pathologie expérimentale
LENÈGRE . . .	Pathologie médicale
Mlle J. LEVY . . .	Pharmacologie
MARCHAL . . .	Pathologie médicale
MENEGAUX . . .	Pathologie chirurgicale
MOLLARET . . .	Pathologie médicale
MOUQUIN . . .	Pathologie médicale
PATEL . . .	Pathologie chirurgicale
PETIT-DUTAILLIS . . .	Pathologie chirurgicale
RENARD . . .	Ophthalmologie
RICHEL . . .	Physiologie
SENÈQUE . . .	Pathologie chirurgicale
SICARD . . .	Pathologie chirurgicale
SOULIE . . .	Pathologie médicale
SUREAU . . .	Obstétrique
TURPIN . . .	Pathologie médicale
WILMOTH . . .	Pathologie chirurgicale

III. — Agrégés rappelés à l'exercice

pour le service des examens

MM.

ALGLAVE . . .	Pathologie chirurgicale
BUSQUET . . .	Pharmacologie
CHAILLEY-BERT . . .	Physiologie
GUENIOT . . .	Obstétrique
HEITZ-BOYER . . .	Pathologie chirurgicale
PIEDELIEVRE . . .	Médecine légale

MM.

LARDENNOIS . . .	Pathologie chirurgicale
LE LORIER . . .	Obstétrique
NEVEU-LEMAIRE . . .	Parasitologie
VAUDESCAL . . .	Obstétrique
HUGUENIN . . .	Anatomie pathologique

IV. — Agrégés **chargés de cours de clinique annexe** **à titre permanent**

MM.		MM.	
ALAJOUANINE .	} Clinique médicale	BASSET . . .	} Clinique chirurgicale
BRULE . . .		BROCO . . .	
CATHALA . . .		CADENAT . . .	
CHABROL . . .		GATELLIER . .	
CHEVALLIER . .		de GAUDART	
DONZELOT . . .		d'ALLAINES	
DUVOIR . . .		LEVEUF . . .	
GASTINEL . . .		MOULONGUET .	
LAROCHE G. . .		MOURE . . .	
LIAN . . .		QUENU . . .	
MOREAU . . .			
SEZARY . . .			
MM.			
ECALLE . . .	} Clinique obstétricale		
METZGER . . .			
PORTES . . .			
VIGNES . . .			

V. — Chargés de cours

MM.	
CHAILLEY-BERT, agrégé.	Education physique
LEDOUX-LEBARD	Radiologie clinique
RUPPE	Stomatologie
WEIL-HALLE	Puériculture

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans des dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A MON PRÉSIDENT DE THÈSE
MONSIEUR LE PROFESSEUR COUVELAIRE

Professeur de Clinique Obstétricale
à la Faculté de Médecine de Paris
Membre de l'Académie de Médecine
Officier de la Légion d'Honneur

*qui nous a fait le grand honneur
d'accepter la présidence de cette thèse.*

Hommage de ma respectueuse reconnaissance.

A MONSIEUR LE DOCTEUR DESNOYERS

Accoucheur des Hôpitaux de Paris

qui nous a inspiré ce travail.

*Qu'il veuille bien trouver ici
l'expression de notre vive gratitude.*

AU DOCTEUR P. DUREL

Médecin de Saint-Lazare

*qui a eu la bienveillance
de mettre à notre disposition
les documents de son laboratoire.*

A LA MÉMOIRE DE MON GRAND-PÈRE

A MA FEMME

A MA FILLE

A MES PARENTS

A MES AMIS

A MES MAITRES
DANS LES HOPITAUX DE PARIS

STAGES :

Professeur	LENORMANT	
Professeur	M. LABBÉ (<i>in memoriam</i>)	1935-36
Professeur	CHIRAY	
Professeur	MONDOR	1936-37

EXTERNAT :

Docteur	CHIFOLIAU	1938
Docteur	CAPETTE	1938-39
Docteur	GRENET	1939
Professeur	GATELLIER	1940-41
Docteur	DESNOYERS	1941

REMPLACEMENT D'INTERNE :

Professeur	GUENIOT	1940
------------	---------	------

INTRODUCTION

Dans les maternités, la colibacillose urinaire était certainement une des causes les plus courantes pour lesquelles les femmes étaient hospitalisées avant leur terme.

Toutes les thérapeutiques classiques, qui avaient donné des résultats plus ou moins favorables en dehors de la grossesse, échouaient en général au cours de celle-ci

La vogue des sulfamides, qui débuta il y a six ans, fit que l'on devait essayer également ces produits pour lutter contre les infections à colibacilles. Les résultats furent assez satisfaisants et l'on avait l'impression d'avoir là un médicament qui, dans environ 75 % des cas, donnait des résultats heureux.

Avec le sulfathiazol, un des derniers nés de la série des sulfamides, nous pensons que la pharmacopée s'est enrichie du « spécifique » de la colibacillose urinaire et nous attendons encore le premier échec de ce produit chez les parturiantes. A notre connaissance, aucun résultat défavorable n'a encore été signalé et aucun accident en cours de traitement n'a été vu, les doses utiles dans les affections de l'arbre urinaire se trouvant plus faibles que pour les autres sulfamides.

En ce modeste travail — nous ferons tout d'abord un bref rappel bactériologique et clinique suivi d'un résumé rapide de ce qu'a été la thérapeutique de ces affections à colibacilles, jusqu'à la découverte des sulfamides — puis nous essaierons de faire une mise au point des connaissances actuelles sur les sulfamides en général, suivie des résultats obtenus de leur emploi dans la colibacillose urinaire chez la femme enceinte — nous présenterons *ensuite* le SULFATHIAZOL ou 2090 RP (1) et essaierons d'expliquer les raisons pour lesquelles il est plus actif que les autres sulfamides et donne des résultats plus constants ; nous y joindrons un certain nombre d'observations recueillies dans notre service à la Maternité de l'Hôpital Bretonneau, ou dans d'autres services. — Nous terminerons en concluant à la spécificité du sulfathiazol dans le traitement des pyélites et pyélonéphrites à colibacilles chez la femme enceinte.

(1) — Commercialisé sous le nom de "Thiazomide".

PREMIÈRE PARTIE

Rappel Bactériologique, Clinique et Thérapeutique

I. — RAPPEL BACTÉRIOLOGIQUE ET CLINIQUE

A. — BACTERIUM COLI COMMUNE

Le *bacterium coli* commune ou colibacille fait partie du groupe des salmonellas, avec les bacilles typhiques.

Il a été isolé pour la première fois par Escherich de Vienne, dans l'intestin normal du nourrisson. Il est l'hôte obligé de l'intestin (colon) de l'homme et de tous les animaux supérieurs. Dans certaines circonstances encore mal définies, il est l'agent pathogène de différentes maladies dont les plus fréquentes sont les pyélites et les pyélonéphrites.

Caractères. — 1. — Polymorphisme — sa forme habituelle est celle d'un petit bâtonnet, à corps rectiligne, à extrémités arrondies, mais il peut présenter des formes atypiques : forme coccobacillaire, bâtonnet court à centre clair ou forme filamenteuse.

2. — Coloration facile avec les colorants habituels. C'est un germe à GRAM NÉGATIF.

3. — Mobilité variable suivant les espèces. Les cils sont disposés de préférence en bouquet à l'une des extrémités du corps bacillaire.

4. — Culture facile, rapide, envahissante sur les milieux usuels.

5. — Les réactions fermentatives permettent le diagnostic avec les autres salmonellas, mais ce qui est pathognomonique du colibacille c'est la formation d'INDOL.

Lorsque le colibacille infecte les voies urinaires, il provoque l'irritation de celles-ci entraînant une desquamation de la muqueuse et un afflux de leucocytes. On peut donc dire que : *une infection des voies urinaires par le bacterium coli ne peut être envisagée qu'en présence d'urines qui contiennent en abondance des globules blancs ou des cellules des voies urinaires en desquamation.*

Il faut, en outre, pour que ce diagnostic soit posé, que l'urine ait été recueillie par sondage et que l'examen ait été pratiqué extemporanément.

B. — CLINIQUE

Précisons d'abord ce qu'il faut entendre par pyélonéphrite et par pyélite.

Par pyélonéphrite on doit entendre une inflammation simultanée du rein et du bassinet avec dilatation plus ou moins considérable. — Par pyélite, l'inflammation localisée au bassinet.

PYÉLONÉPHRITE OU PYÉLITE à colibacilles sont caractérisées par des *signes généraux d'infection*, température élevée à type rémittent ou intermittent s'accompagnant parfois de frissons ; dans d'autres cas, température aux environs de 38° seulement.

Une *fétidité des urines* qui frappe le malade ; ces urines sont moirées, contiennent des leucocytes et des

colibacilles en grande abondance, quelquefois se voient de légères hématuries.

Une *douleur* à la palpation des points rénaux ou urétéraux avec atteinte d'un ou deux reins, parfois l'on peut préciser une augmentation globale du volume du rein ou uniquement une augmentation du bassinot.

Accessoirement, des *signes de réaction vésicale*, envies impérieuses et sans cesse renouvelées d'uriner, douleur à la fin de la miction.

Ces signes que nous venons de rappeler débutent en général vers le 4^e mois de la grossesse chez une femme jusque là bien portante.

C. — PATHOGÉNIE

La cause de cette localisation du colibacille, chez la femme enceinte surtout, serait soumise à diverses influences :

mauvaise circulation de l'urine qui, se faisant mal, facilite la pousse des germes ;

constipation favorisant l'émigration des colibacilles, hôtes habituels du colon ;

troubles de métabolisme : sous l'effet de certaines carences, on a vu se développer chez l'animal des modifications de la muqueuse urinaire qui favorisent la pousse du *bacterium coli*.

Plusieurs hypothèses ont été faites pour expliquer le mécanisme par lequel le colibacille passe du colon dans l'arbre urinaire :

1. — Pour certains, des lésions pariétales coliques permettraient au germe de pénétrer dans le torrent circulatoire et d'arriver ainsi au niveau des voies urinaires.

2. — Pour d'autres, le germe passerait directement à travers la paroi intestinale et arriverait par voie lymphatique au niveau des parois des voies urinaires qu'il traverserait de dehors en dedans.

3.— Pour d'autres, enfin, cette ascension des germes vers la vessie et le bassinnet serait due à une modification de l'urine — à des changements de réaction.

Le traitement, donc, devait avoir pour but de lutter contre la constipation, d'augmenter la diurèse le plus possible, d'atteindre le colibacille dans le sang (théorie de la colibacillémie) mais de toute façon de l'atteindre dans l'appareil urinaire au moyen de produits éliminés par l'urine.

II. — TRAITEMENT DES COLIBACILLURIES AVANT LES SULFAMIDES

Le traitement de la pyélonéphrite colibacillaire doit avoir pour but, d'une part, d'affaiblir l'action pathogène du colibacille, d'autre part, d'augmenter la résistance de l'organisme au colibacille.

Avant l'ère de la sulfamidothérapie, on essayait alternativement ou simultanément les moyens de détruire le colibacille ou d'augmenter la défense de l'organisme et dans l'ensemble, les résultats furent médiocres.

A. — POUR AUGMENTER LES MOYENS DE DÉFENSE DE L'ORGANISME, on fabriqua des sérums et des vaccins buccaux ou sous-cutanés comme pour lutter contre les infections à bacilles typhiques ; on essaya la bactériophagothérapie, mais les résultats furent décevants.

B. — POUR ATTAQUER LE COLIBACILLE, on fit appel :

1^o aux *antiseptiques externes* : distension vésicale avec solution d'acide borique, de nitrate d'argent ou de permanganate de potasse, faite une ou deux fois par jour — lavage du bassinnet avec une solution d'oxycyanure à 1/4.000 deux à trois fois par semaine.

2° Aux *antiseptiques internes* : leur nombre en est considérable et nous ne ferons que signaler les principaux employés :

— urotropine en injection intra-veineuse 0 gr. 50 à 1 gr. par 24 heures.

— uroformine 1 gr. à 1 gr. 50 par 24 heures pendant 10 jours.

— collargol à 2 % en potion, deux cuillerées à soupe par jour.

Sérum de porc (Suiséryl) 30 cc. par jour en 3 prises avant chacun des principaux repas, médications qui toutes donnèrent des résultats heureux, mais eurent de nombreux échecs.

3° On devait essayer aussi de *lutter contre la stase urinaire* ; on employa alors des antispasmodiques : extrait de belladone 0 gr. 02 à 0 gr. 05 par jour, sulfate d'atropine 1/4 à 1 milligramme, — dans les cas où l'état général s'aggravait rapidement et où les autres méthodes de traitement étaient en échec, on avait recours au drainage du bassinnet par sonde urétérale à demeure, qui montrait en général une rétention.

4° On tenta également de *modifier la réaction des urines*, ce fut certainement un des modes de la lutte contre le colibacille qui a été le plus étudié et qui parut donner les résultats les plus satisfaisants.

Il est établi, en effet, que le colibacille ne peut être cultivé en milieu acide, on pense aussitôt que si l'on pouvait acidifier les urines et atteindre un pH suffisamment bas, le colibacille ne pouvant se reproduire, disparaîtrait rapidement.

C'est ainsi que l'on commença par mettre le malade à un régime cétogène — pas d'hydrate de carbone, très peu de viande, beaucoup de

beurre, de crème, d'huile — régime difficile à suivre et mal toléré.

Puis on pensa faire absorber au malade de l'acide ϵ . oxybutyrique, mais on se trouva en présence de grosses difficultés pour l'administrer et l'on constata qu'il se détruisait rapidement dans la partie supérieure du tractus digestif.

On employa ensuite les acides lévulinique et benzoyl-acétique, mais les résultats furent nuls, puis l'acide phosphorique dont on donnait environ 2 à 3 gr. par jour, qui, pour Deguel, nettoyait les urines en deux ou trois jours, mais avec lequel on voyait des récidives rapides et très fréquentes dès la suspension du traitement. Meyer-Betz acidifie au maximum les urines de ses malades, puis les alcalinise au maximum, pendant deux jours chaque fois et dit avoir obtenu, après une quinzaine de jours de traitement des guérisons assez fréquentes.

On arriva alors à l'acide mandélique qui avait la grande vogue peu avant l'entrée des sulfamides dans la thérapeutique des pyélites et pyélonéphrites à colibacilles. Avec ce médicament on obtenait un pH urinaire voisin de 5,3 en réduisant la quantité de liquide ; pour ne pas léser le rein, Rosenheim conseillait de laisser passer la période fébrile et de ne commencer le traitement qu'après.

Par jour, cet auteur donnait environ 10 à 12 gr. d'acide mandélique et de bicarbonate de soude à parties égales et 4 à 6 gr. de chlorhydrate d'ammonium pour acidifier davantage, dose à répartir dans la journée.

Cette médication, comme toutes, donna des résultats très favorables au début, mais dans les pyélonéphrites de la grossesse, les résultats

étaient mauvais. Sur 13 cas, on enregistra 3 guérisons. La pyélite post-partum par contre, réagissait beaucoup mieux. Devant la difficulté du traitement par l'acide mandélique, on lui préféra un de ses sels, le mandélate d'ammonium à la dose de 12 gr. par jour répartie en 4 prises ; résultats du traitement chez la femme enceinte aussi médiocres.

En résumé, devant une pyélonéphrite à colibacilles, on donnait en général de l'acide phosphorique et de l'urotropine ; si l'on essayait un échec, on essayait alors les médicaments les plus variés.

Voilà où en était la question en 1935-36 lorsque les sulfamides firent leur entrée dans la thérapeutique moderne.

DEUXIÈME PARTIE

Les Sulfamides

HISTORIQUE

Erlich, en 1904, ayant constaté l'affinité élective des colorants pour les tissus, sans action nocive pour eux, vit la possibilité d'atteindre les parasites dans ces tissus. Ainsi débuta l'ère de la chimiothérapie anti-parasitaire et plus particulièrement dirigée contre les protozoaires (trypanosomes...). Divers azoïques furent employés pendant les années qui suivirent.

Ce n'est qu'en 1932 que Mietzsche et Klarer firent la synthèse du dérivé sulfamidé de la chrysoïdine, le sulfamido-chrysoïdine ou prontosil rouge, corps dont Domagk, en février 1935, fit connaître l'action contre les infections streptococciques. A la même époque, Klee et Romer, Gmelin, Levaditi et Vaisman rapportèrent leurs essais cliniques.

Une étape fort importante fut franchie (novembre 1935) par M. et Mme J. Trefouel, Nitti et Bovet qui, travaillant dans le laboratoire de M. Fourneau, furent conduits à penser que dans la molécule complexe de l'azoïque, seule, une partie était essentiellement active, le para-amino-benzène-sulfamide, substance qu'ils étudièrent sous le numéro 1162 F.

Alors que les azoïques étaient surtout des anti-streptococciques, le p. amino-benzène-sulfamide (1162 F.) est

polyvalent. Expérimentalement, M. Fourneau et ses collaborateurs, Buttle, puis de nombreux autres auteurs purent constater qu'il agissait contre le pneumocoque, le méningocoque et bien d'autres agents pathogènes ; expérimentation qui fut rapidement confirmée par la clinique.

Ce rattachement de l'activité azoïque à la partie amino-phényl-sulfamidée fut le point de départ de toute une série de recherches, loin d'être terminée, qui ont révélé de nouvelles substances actives.

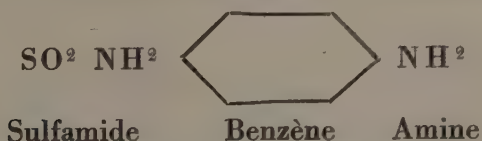
NATURE CHIMIQUE

S'il fallait énumérer tous les corps qui furent essayés, la liste en serait longue. Nous allons toutefois essayer de donner un aperçu d'ensemble sur les principaux sulfamides connus à l'heure actuelle. Pour en faire une classification simple, nous distinguerons :

1. — L' amino-benzène-sulfamide ;
2. — Les dérivés azoïques colorants ;
3. — Les dérivés blancs ;
4. — Des corps voisins ne contenant plus dans leur molécule le groupe sulfamide mais gardant une parenté avec les corps précédents.

1. — LE PARA-AMINO-BENZÈNE-SULFAMIDE OU 1162 F — a été largement utilisé dans tous les pays sous les noms les plus divers (Septoplax, Néo-coccyll, Lyso-roccine, Astreptine, Prontosil album).

Sa molécule, se composant d'un noyau benzénique ayant, de part et d'autre, un groupe aminé et un groupe sulfamidé, correspond à la formule suivante :



Des corps voisins peuvent être réalisés par substitution sur ces deux groupes ; soit sur l'amine

aromatique NH^2 (azoïques, dérivés blancs), soit sur le groupe sulfamidé.

2. — LES DÉRIVÉS AZOÏQUES COLORANTS — s'ils étaient connus et utilisés bien avant le para-amino-benzène-sulfamide — ne sont étudiés à cette place que pour la commodité de l'exposé.

Ce sont des dérivés diazotés ($-\text{N}\equiv\text{N}-$) sur l'amine aromatique, cette diazotation permettant la liaison avec une chaîne plus ou moins chargée.

Le premier en date est le RUBIAZOL 1 ou prontosil rouge qui n'est autre que le chlorhydrate de sulfamido-chrysoïdine (chlorhydrate de 4sulfamido-2-4diaminoazobenzol). Le RUBIAZOL 2 ou azoïque IV de Girard, devait faire son apparition quelque temps après et fut étudié cliniquement dans la thèse de Poulain (Paris 1936), c'est le 6carboxy-sulfamido-2-4diamino-azobenzène.

3. — LES DÉRIVÉS BLANCS — obtenus *par substitution sur l'amine aromatique* du 1162 F :

D'un groupe benzyl — a donné naissance à la Septazine (46 RP) (benzyl-p. amino-benzène-sulfamide) corps insoluble dans l'eau.

D'un groupe formaldéhyde bisulfité — le 109 M, 38 RP spécialisé sous les noms de Pulmorex, Novamide.

De groupes plus complexes — ont donné : la Soluseptazine (40 RP) [p.γ (phényl-propyl) amino-phényl sulfamide — disulfonate de sodium] ;

La Lysamide (237 M) (alu-tripara-amino-phényl-sulfamide).

Enfin la substitution complète de l'amine aromatique par un autre radical a donné naissance à la Butamine (214 M) (phényl-butyl-sulfamide) et au 1000 S (paranitro-phényl-sulfamide), toxiques.

Par substitution sur le groupe sulfamidé, toute une série de dérivés blancs ont pris naissance :

Des dérivés pyridiniques — le DAGÉNAN [693] [α (p. amino-benzène sulfamido) pyridine] dont la synthèse fut faite par Ewins et Philipps.

La Lysapirine (402 M) dérivé du Dagénan par substitution d'un sel d'alumine.

Un disulfamide — sorte de combinaison de deux molécules de 1162, l'Uliron (DB 90).

Un dérivé acétylé — l'Albucid.

Un dérivé méthyl — thiazolé — le 146 RP.

4. — DIVERS CORPS non sulfamidés mais d'action voisine ont été employés au laboratoire ou en clinique :

Des sulfones dont le plus connu est le RODI-LONE (1399 F).

Le 1358 F (diamino-diphényl-sulfone).

Le 110 Girard (diacétyl-dioxy-phényl-sulfone).

Des sulfoxydes — 62 Girard — 113 Girard.

Des sulfures et même des produits sans soufre comme certains dérivés de l'acide para-nitro-benzoïque (RL. Mayer) ou certains dérivés de l'hydroquinone (Levaditi, Girard, Vaisman).

On voit par la formule chimique de tous ces corps que, sur le noyau benzène et par rapport au groupe aminé, le reste de la molécule est toujours en « para » : les travaux de M. Fourneau et de ses collaborateurs ont montré en effet que toute autre position rend les substances moins actives ou inactives.

MÉCANISME D'ACTION

La question n'a été que très peu étudiée jusqu'à ce jour. Quelques hypothèses encore fragiles, souvent contradictoires, ont été émises.

La première question est de savoir si vraiment le 1162 est le vecteur de l'activité des corps sulfamidés, — en particulier dans la sulfamido-chrysoïdine — et s'il est seul à posséder cette qualité.

Cette hypothèse, formulée par M. Fourneau et ses collaborateurs, peut être résumée ainsi : lorsque l'on introduit la molécule azoïque dans l'organisme, celle-ci, après réduction se coupe au niveau de la double liaison des azotes et libère ainsi le noyau 1162 seul actif pour M. Fourneau, ou en tout cas principal support de l'activité des produits.

Une expérimentation assez poussée, corroborée par des travaux étrangers (Buttle, Long et Bliss, Sisley et Porcher) fait que cette hypothèse est habituellement acceptée. Ceci ne veut pas dire qu'il ne puisse pas y avoir de molécule active en dehors du 1162.

Voyons maintenant quelles sont les hypothèses tendant à expliquer l'action des anti-bactériens et en particulier celle du 1162 considéré comme le type de ces produits sulfamidés.

Nous savons que les composés organiques du soufre sont des antiseptiques immédiats et directs. Dans ces conditions, les hypothèses se réclament de deux idées : *stimulation des forces de défense de l'organisme, transformation en un antiseptique*, ou association des deux.

Pour Jeanneney et Castanet (Janvier 1939), le sulfamide ne ferait que stimuler le phagocytose.

Pour Levaditi, ce serait à un affaiblissement du pouvoir capsulogénique que l'on assisterait par l'action du sulfamide. Le produit azoïque se fixerait sur les cellules pour former un complexe qui, libéré « in situ », générerait la nutrition du germe, l'empêcherait de s'encapsuler et en ferait une proie facile pour les leucocytes. Cette action fut également vérifiée par Whitby.

Pour Long, Bliss et Feinstone (Janvier 1939), pour L.-K. Wolff, ce qui semble important c'est l'altération de

la faculté de reproduction des germes provenant du péritoine des animaux traités. J.-S. Lockwood croit que les médicaments agissent en empêchant les germes d'utiliser pour leur croissance le milieu protéinique. R. Mellon verrait là une action anticatalytique des sulfamidés.

R.-L. Mayer émit l'hypothèse d'une transformation du sulfamide en une substance directement bactéricide.

Les tissus vivants et les bactéries oxydent le 1162 en donnant naissance à divers corps : hydroxylaminophényl-sulfamide, nitro-phényl-sulfamide..... Parmi ces corps d'oxydo-réduction, R.-L. Mayer retient l'hydroxylamine et pense que la p. sulfamido-phényl hydroxylamine est le corps directement actif in-vivo. En effet, action bactéricide immédiate et intense sur les cultures, vérifiée par Marschall, à la dilution de 1/50.000.

« Cette hypothèse explique que le blocage du système réticulo-endothélial n'intervienne pas, qu'il n'y ait pas toujours une exacte correspondance entre la concentration du 1162 et l'activité, que l'oxydation, donnant naissance à l'hydroxylamine, peut se faire aux dépens de l'hémoglobine et la transformer en méthémoglobine ; or nous connaissons en clinique la possibilité de production de méthémoglobine avec cyanose. »

Il est prématuré de choisir entre ces diverses hypothèses, mais on peut considérer celle qui imagine la transformation (par oxydation ?) de la molécule en un corps directement actif, avec une certaine sympathie.

CIRCULATION DANS L'ORGANISME

Comme chaque fois que l'on introduit un corps dans l'organisme, on s'est demandé ce que devenait le p. amino-phényl-sulfamide, comment il circulait et comment il s'éliminait.

On a cherché tout d'abord un procédé de dosage, qui devait avoir pour principe la formation d'un colo-

rant azoïque que l'on doserait ensuite colorimétriquement. La méthode générale de cette recherche a été surtout indiquée par Marshall et Emerson, par Fuller. Nous ne donnerons pas davantage de précisions sur les procédés de dosage des sulfamides, précisions qui sortiraient du cadre de notre travail et qui n'offrent d'intérêt que pour le laboratoire.

Durel, Halpern, Dubost et Mlle Allinne, dans un travail qu'ils ont présenté à la Société de Biologie le 5 février 1939, ont étudié en détail le passage dans le sang, le liquide céphalo-rachidien et les urines du 693 et c'est à leur publication que nous allons emprunter la plupart de notre étude sur la circulation des sulfamides dans l'organisme.

1° — APRÈS ADMINISTRATION PER OS D'UNE DOSE UNIQUE. — « La concentration de produits diazotables dans le sang croît pendant quelques heures, puis redescend peu à peu à 0 en deux ou trois jours. La courbe d'élimination urinaire correspond à celle de la concentration sanguine, selon les individus on retrouve en produit éliminé par les urines 75 à 95 % de ce qui a été donné par la bouche. Dans le liquide céphalo-rachidien, la courbe a la même allure que pour le sang mais avec un retard de 2 heures environ et la concentration maxima n'est généralement que les $\frac{3}{4}$ de celle du sang.

Le moment de la concentration maxima dans le sang dépend de la dose : C. C. Lucas et Michell disent que le sommet de la courbe est entre la 4^e et la 6^e heure si on a donné 1 gr. de p. amino-benzène-sulfamide ; entre 2 et 5 heures si l'on a donné 2 gr. Nous souscrivons à cette opinion pour le 1162 et le 693, mais il faut insister sur les variations importantes que l'on peut noter d'un

individu à l'autre. Chez les enfants, l'absorption est plus rapide que chez l'adulte.

Le pourcentage d'élimination urinaire dépend de la concentration dans le sang mais il existe d'importantes variations individuelles.

- 2° — APRÈS ADMINISTRATION PER OS DE DOSES RÉPÉTÉES. — Lorsque l'on répète les administrations de produit comme dans un traitement normal, si les doses sont moyennes et que les reins fonctionnent bien, la concentration sanguine tend à s'équilibrer. Chez les individus normaux, le rein paraît pouvoir éliminer en 24 heures environ 2 gr. 50 de 693 si bien que pendant que l'on donne 3 gr., le malade urine un peu moins de produit qu'il n'en ingère ; pendant que l'on donne 2 gr. et 1 gr. l'équilibre se réalise et l'élimination est terminée deux jours après la fin du traitement.

Chez l'animal et chez l'homme, quand on augmente les doses, on note que la concentration dans le sang ne suit pas la même progression.

Un plateau s'établit qui est peu modifié même si l'on donne des doses considérables, ceci dépendant à la fois d'un défaut d'assimilation et d'une augmentation de l'élimination rénale. Si les fonctions rénales sont altérées, cet équilibre — qui est presque une réaction de défense de l'organisme contre le médicament — est moins facilement réalisé.

- 3° — APRÈS ADMINISTRATION INTRA-MUSCULAIRE. — Nous voulons parler de l'administration du sel de soude du 693 (solu-dagénan), nous n'avons pas suivi la circulation dans l'organisme du 1162 donné par cette voie. Nos recherches avec Mlle Allinne nous permettent de dire que le 693

passer plus vite dans le sang s'il est donné par voie intra-musculaire : il y atteint son taux maximum au bout d'une heure environ. La hauteur du sommet de la courbe est à peu près la même que pour une même dose donnée par la bouche. L'élimination urinaire est plutôt plus rapide que pour la voie buccale.

- 4° — APRÈS ADMINISTRATION PAR VOIE INTRA-VEINEUSE. — Nous parlons toujours du même sel de soude, du 693, la concentration dans le sang — maximum au moment de l'injection évidemment — diminue rapidement pendant le premier 1/4 d'heure. Puis à partir de ce moment et jusqu'à la quatrième heure environ, la sulfamidémie reste à peu près égale à elle-même et peu à peu elle diminue comme si la même dose avait été donnée per os ou par voie musculaire. Nous avons plusieurs fois administré le 693 soluble en injection intraveineuse lente en faisant passer par exemple 4 gr. en deux heures. On obtient par ce procédé des concentrations élevées (8 à 10 mgr.) et ceci peut servir dans les cas graves.

- 5° — APRÈS ADMINISTRATION RECTALE. — Gordowski, dans sa thèse, considère que le p. amino-phényl-sulfamide s'absorbe presque aussi bien s'il est donné en suppositoire que s'il est donné par voie buccale. Les recherches que nous avons faites avec Mlle Allinne sont du même ordre, mais cependant, la concentration sanguine que l'on obtient est un peu inférieure à celle que l'on aurait enregistrée pour la même dose donnée par la voie buccale. »

Ce qui précède montre l'intérêt du traitement buccal : les autres voies n'ont guère d'avantages, tout au moins au point de vue de la concentration.

D'une façon générale, on peut estimer qu'au cours d'un traitement à doses moyennes, le nombre de milligrammes pour 100 cc. de sang est, le matin, un peu supérieur au nombre de grammes de médicament administré la veille.

Le produit se retrouve dans le L. C. R., il n'y a pratiquement pas de barrière méningée, il passe également à travers la plèvre, mais dans le cas de pleurésie purulente, il semble que l'équilibre se fasse assez difficilement.

Existe-t-il un rapport entre la sulfamidémie et l'efficacité du traitement ? — Certainement, mais cette donnée, malgré certains échecs enregistrés avec des concentrations fortes ou des succès avec des concentrations faibles, en fait le meilleur guide pour apprécier les chances de la thérapeutique.

POSOLOGIE

Avant de donner quelques règles générales quant à l'emploi des sulfamides, nous devons faire quelques remarques générales :

1° il faut se défendre de considérer que ce qui vaut pour un des produits sulfamidés vaut toujours pour un autre.

2° il faut savoir par contre, que les risques s'ajoutent quand on administre ces substances pendant longtemps. C'est ainsi que des accidents peuvent être enregistrés.

3° on peut penser établir ou contrôler une posologie, en suivant la concentration dans le sang des produits aminés.

Dans la plupart des cas, on peut en effet suivre l'action médicamenteuse, mais certains produits circulent dans l'organisme sans revenir à l'état de p. amino-phénylsulfamide, certains organismes formant une forte proportion de dérivés conjugués.

Quant aux contre-indications, elles sont peu nombreuses et nous nous contenterons de citer l'anémie, les tares rénales ou hépatiques, l'hémogéno-hémophilie, l'acidose, les poly-intolérances ; en outre, chez les malades présentant de l'oligurie, ces produits ne doivent être employés qu'avec grandes précautions.

RÈGLES GÉNÉRALES.

Les sulfamidés doivent être donnés à des malades observant le plus possible le *repos* ; il est utile de s'assurer que les malades boivent au moins un litre par jour et augmenter au besoin leur diurèse par les moyens classiques (Molitor et Robinson, Durel). Lucas et Mitchell, par contre, demandent, lorsque l'on veut traiter des infections urinaires, de réduire l'apport de liquide de façon à obtenir une concentration urinaire importante.

La surveillance médicale doit, au minimum, s'exercer deux fois par semaine,

Le traitement doit toujours être :

Fractionné : les comprimés doivent être pris par fragment toutes les heures ou toutes les deux heures de façon à avoir un apport constant de sulfamide dans le sang et une concentration aussi constante que possible.

Dégressif : de trop petites doses peuvent créer des races de germes résistants. Il y a certainement intérêt à donner d'emblée la dose efficace que l'on diminuera peu à peu.

Court : dans les affections ordinaires, dix jours de traitement suffisent et ainsi on ne risque guère d'incidents, mais, dans certains cas, il faut dépasser ce chiffre. Il faut alors ne pas hésiter à donner 20 jours de traitement sous surveillance, avec deux jours d'interruption vers le 12^e, 14^e jour. Les traitements associés, surtout d'ordre chimique (or, arsenic, pyramidon), sont contre-indiqués. Un arrêt de 5 jours au moins paraît nécessaire entre deux séries.

Dans un traitement préventif, nous donnerons par exemple :
 $2 \text{ gr. } 50 \times 3 \text{ jours} - 1,50 \times 3 \text{ j.} - 0,50 \text{ ou } 1 \times 3 \text{ j.} - \text{ soit } 13,50$
à 15 grs.

Dans les cas ordinaires : $3 \text{ gr.} \times 3 \text{ jours} - 2 \times 3 \text{ j.} -$
 $1 \times 3 \text{ j.} - \text{ soit } 18 \text{ gr. en } 9 \text{ jours, ou } 4 \text{ gr.} \times 2 \text{ jours} - 3 \times 3 \text{ j.}$
 $- 2 \times 4 \text{ j.} - 1 \times 5 \text{ j.} - \text{ soit } 30 \text{ grs. en } 14 \text{ jours.}$

Dans les cas graves : $3 \text{ gr.} \times 1 \text{ jour} - 4 \times 1 \text{ j.} - 6 \times 2 \text{ j.} -$
 $5 \times 2 \text{ j.} - 4 \times 2 \text{ j.} - 3 \times 2 \text{ j.} - 2 \times 2 \text{ j.} - 1 \times 2 \text{ j.} - \text{ soit}$
39 grs en 14 jours.

Dans les cas très graves et où l'on doit agir avec rapidité, par exemple : une méningite, une infection puerpérale à marche rapide, on peut dès le premier jour donner des doses de 6 à 10 grammes.

Chez l'enfant de 5 à 10 ans on donne la moitié de la dose de l'adulte, chez le nourrisson des doses de 0 gr. 75 à 1 gr. 50. L'enfant supportant d'ailleurs les sulfamidés mieux que l'adulte.

Telle est actuellement la posologie des sulfamides admise par tous les auteurs.

Certains préconisent en plus de prescrire avec les sulfamides de petites doses de bicarbonate de soude (Durel). Carl J. Gessler et Lippens conseillent de donner avec chaque dose de sulfamide 0 gr. 50 de bicarbonate de soude dans le but de lutter contre l'acidose. Nous nous contentons de rapporter cette nouvelle donnée dans la posologie des sulfamides sans nous permettre de la juger, n'ayant aucune expérience de cette question.

INCIDENTS ET ACCIDENTS

Malgré un traitement prudemment mené, on peut voir quelques incidents ou accidents se produire : certains même ont signalé des morts au cours de la sulfamidothérapie.

La plupart de ces incidents sont dus « au conflit qui s'établit entre le médicament et l'organisme ».

Les manifestations toxiques dues aux sulfamidés sont moins fréquentes en urologie que dans les autres applications de cette médication, sans doute par suite de l'emploi de doses réduites : les vertiges, les nausées, l'anorexie et le malaise général qui apparaissent souvent au cours du traitement, disparaissent habituellement au bout de trois ou quatre jours.

— La CÉPHALÉE, surtout frontale, s'accompagnant d'asthénie et de lassitude survient, en général, à la fin de la journée, au moment où le malade est le plus imprégné du médicament.

— Les GASTRALGIES, surtout fréquentes avec le Dagénan, sont caractérisées par une brûlure gastrique modérée avec nausées n'aboutissant qu'exceptionnellement, aux vomissements. Quelquefois à ces phénomènes gastriques est associée de la diarrhée.

— La CYANOSE peut être suffisamment prononcée pour justifier un arrêt du traitement car elle annonce souvent une dyscrasie sanguine, elle est particulièrement fréquente avec les sulfones. Cliniquement, cyanose banale prédominant aux ongles et aux lèvres, parfois impressionnante elle est de peu de gravité et l'évolution en est bénigne [la continuation du traitement n'ayant, dans certains cas, pas empêché la cessation de la cyanose et la diminution de la méthémoglobine (Bensley et Ross)]. Bien que certains inclinent encore à penser qu'il s'agisse d'une transformation colorée du p. amino-phényl-sulfamide, il semble cependant que l'hypothèse de la méthémoglobinémie soit la plus en faveur. Elle est d'ailleurs vérifiée par plusieurs travaux récents, en particulier ceux de Claude Rimington et Hemmings ; de Hartmann, Perley et Barnett ; de Wendell.

— Des TROUBLES SANGUINS de différents ordres peuvent se voir :

Les malades traités par les sulfamidés sont souvent pâles et fatigués, cette *anémie* généralement banale,

d'établissement progressif, noté à la fin de la cure n'est pas bien grave, elle est d'ailleurs peu fréquente et vite guérie. Elle ne contre-indique pas, si elle reste modérée, la continuation du traitement (Long).

L'*anémie hémolytique* vraie, en général annoncée par une hémoglobinurie et un subictère, est plus grave et plus rare. Elle survient parfois au tout début du traitement, faisant penser à un phénomène « anaphylactoïde ». Elle doit faire arrêter le traitement.

La forme chronique peut se voir deux ou trois semaines après la cessation de l'administration du sulfamide.

Pellerat et Durel signalent quelques phénomènes hémorragiques discrets tels que : épistaxis, ménorragies, moelena, parfois des ecchymoses.

Des altérations de la série blanche ont été signalées dès le début de la sulfamidothérapie par bien des auteurs et nombreux sont ceux qui mentionnent la possibilité de leucopénie. Durel a souligné, en 1937, la relative fréquence de l'éosinophilie qui peut atteindre des chiffres de 10 %, ceci semble sans grande importance. Plus grave est la neutropénie sur laquelle beaucoup d'auteurs ont insisté, cette neutropénie pouvant aller jusqu'à l'agranulocytose. La liste des cas d'agranulocytose mortels publiés s'élèvent à une quinzaine.

On remarque que la plupart des agranulocytoses signalées se voient chez des sujets ayant subi des traitements de plus de 14 jours et à doses souvent élevées ; ils ont reçu plusieurs séries de sulfamidés et ont été traités par plusieurs médicaments connus pour déclancher l'agranulocytose : « Il est en effet frappant de constater à l'origine de presque tous les cas d'agranulocytose décrits une association médicamenteuse ». (R. Martin et Delaunay).

Par rapport aux milliers de malades traités par la sulfamidothérapie, cette quinzaine de cas d'agranulocytose

mortelle manifeste le caractère exceptionnel de cet accident.

Nous pensons que ces complications peuvent être évitées dans bien des cas si le malade est soumis à un examen minutieux.

— Dans une communication qui a été publiée en février 1938 par Jaubert et Motz, ces auteurs signalent la possibilité d'ALTÉRATION DES SPERMATOZOÏDES au cours de traitements par les sulfamidés, mais dans ces cas les doses atteignaient 20 à 70 grs. Cette publication posait un grave problème et devait entraîner des études de plusieurs auteurs, études qui furent entreprises chez l'homme ou chez l'animal. Celles-ci concordent généralement pour considérer que la diminution du nombre des spermatozoïdes est transitoire et que la spermatogénèse n'est pas forcément troublée.

— Les érythèmes ne sont pas rares non plus au cours de la sulfamidothérapie. D'une manière générale ces éruptions méritent le nom d' « érythèmes du 9^e jour » car c'est aux environs du 8^e au 11^e jour qu'on les rencontre. Tout ce que l'on connaît des érythèmes chimiothérapiques en général ou des sensibilisations en dermatologie peut s'appliquer ici.

— Un des accidents possibles de la sulfamidothérapie est la PRÉCIPITATION DU PRODUIT utilisé ou de ses dérivés conjugués dans les voies urinaires, causes d'hématurie ou même d'anurie. L'influence de la quantité de liquide traversant le rein et les voies d'excrétion est évidente, aussi les accidents sont-ils beaucoup plus rares maintenant que l'on fait boire plus de 1 litre par jour et que l'on surveille mieux la diurèse.

 Le passage à travers l'organisme permet aux sulfamides de se trouver dans l'urine à l'état de sursaturation. Les urines en contenant parfois 10 grs par litre, il y a tout lieu de penser que le risque de cristallisation est beaucoup moindre, si la diurèse est telle que ces taux

ne soient pas atteints, d'autre part, l'alcalinité retarde la cristallisation dans l'urine après émission, mais augmente la concentration urinaire. Toutefois, l'expérience montre que l'alcalinisation facilite l'état de sursaturation et c'est cette propriété que nous retiendrons et qui explique l'administration de bicarbonate de soude préconisée par certains au cours de la sulfamidothérapie.

Le 693 peut donner lieu à une lithiase par cristallisation de son dérivé acétylé, forme sous laquelle une partie du médicament est éliminé de l'organisme déclanchant l'apparition d'hématurie, macro ou microscopique.

On a signalé d'autres incidents tels que : ictères, polynévrites.

Voici donc une rapide vue d'ensemble des incidents et accidents rattachables ou attribués à la sulfamidothérapie. Parmi ceux-ci les accidents réels sont exceptionnels, compte tenu des milliers de malades en traitement.

LES SULFAMIDES DANS LE TRAITEMENT DES COLIBACILLURIES

Quelles sont les indications de la sulfamidothérapie et quels en sont les résultats ?

Il est un point admis par tous à l'heure actuelle, c'est l'action certaine des sulfamides sur des germes comme le streptocoque, le méningocoque, le gonocoque.

D'une façon générale, dans toutes les maladies infectieuses à germes connus ou à virus on a expérimenté les sulfamides avec plus ou moins de succès. Si l'engouement que l'on a eu pour ces produits a fait qu'on les a essayés dans presque toutes les affections et que — après une phase où le p. amino-phényl-sulfamide donnait des résultats surprenants dans tous les cas — certains en sont arrivés à les considérer comme des produits anti-bactériens (au sens large du terme) nous

pensons que les indications doivent être limitées et précisées pour chacun d'eux.

L'efficacité des sulfamidés en urologie est liée sans aucun doute possible à la présence dans l'urine du médicament à l'état libre et par conséquent à son action directe sur le germe.

Dans ce modeste travail nous n'envisagerons l'emploi des sulfamides que dans une affection très limitée, les pyélites à colibacilles et plus précisément chez la femme enceinte.

Les sulfamides et leurs dérivés proches se sont montrés efficaces dans les infections dues à des germes Gram négatif.

R. L. Mayer, expérimentalement, a été le premier à préciser l'action des sulfamides sur le colibacille bien que, longtemps auparavant, ces produits étaient utilisés en clinique.

M. Kenny, Johnston et Hoebler (Juillet 1937) publient les résultats de leur expérience clinique du traitement des infections urinaires à colibacilles par les sulfamides. Ils rapportent 46 cas traités par le 1162. Sur ces 46 cas : 16 sont représentés par des pyélites gravidiques dont les urines furent stérilisées en 4 jours ; 17 par des infections urinaires de localisation moins précise chez les femmes enceintes ayant obtenu les mêmes résultats ; les autres cas non observés chez des parturiantes dans lesquels les urines devinrent stériles entre le 2^e et le 16^e jour. De plus, dans leur rapport, ils mettent en évidence l'action bactéricide des urines, action d'ailleurs proportionnelle à la concentration de celles-ci en sulfamide. Ces résultats furent également confirmés par Long et Bliss qui constatèrent que l'action sur le colibacille ne se manifestait que lorsque le 1162 se trouvait dans l'urine à une concentration de 100 à 150 mgr. pour 100 cc.

Helmutz et Oesterberg, pensent toutefois que le pouvoir bactéricide de l'urine contenant du sulfamide est fonction du pH urinaire et que, pour une même concentration du sulfamide, le pouvoir bactéricide augmente si l'on passe du pH 6 au pH 7,5, d'où association à la sulfamidothérapie d'une médication acidifiante (acide mandélique).

Ernst Philipp n'hésite pas à affirmer sur 4 cas traités par le prontosil que son action est nulle.

Théo Marti de Genève publie dans le journal d'urologie de juillet 1938 son expérience riche de 52 cas. Voici ses résultats :

— Sur 22 cas de colibacillose aigüe gravidique 18 ont guéri, 2 ont récidivé, 1 a été interrompu par intolérance et 1 a été un échec complet.

— Sur 30 cas chroniques, 24 ont guéri, 3 ont récidivé, 2 ont été interrompus pour intolérance, 1 a été un échec.

Nous voyons donc que cet auteur obtient, dans les cas aigus, 81,8 % de guérison et dans les cas chroniques 80 %.

Edwin, P. A. Alyea et L. D. Roberts, sur 97 cas traités par le 1162 F ou le 693 obtiennent également un pourcentage de guérison de 80 %.

Cook et Buchtel, Palazzoli, J. Muller, Thomazi et M.-J. Bloch sont d'accord pour signaler les résultats intéressants de la sulfamidothérapie dans les colibacilluries mais, faisant abstraction de trop d'enthousiasme, nous concluerons avec E. N. Cook en disant que : « Tous les sulfamidés parviennent à guérir 80 % des infections urinaires non compliquées, quel qu'en soit le siège, à condition qu'il n'existe pas une lésion organique. Les chances de guérir une infection rénale sont fonction de l'état du parenchyme puisque la concentration urinaire du médicament joue un rôle prépondérant. Toutefois les sulfamidés peuvent être administrés même dans le cas de fonctionnement rénal déficient ».

TROISIÈME PARTIE

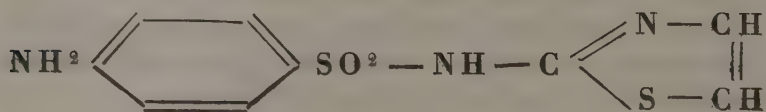
Le Sulfathiazol (2090 R.P.)

Depuis sa découverte en 1938 par Whitby, la sulfanil-amido-pyridine a obtenu un vrai triomphe dans tout le monde médical et s'est mise à une des premières places parmi les médicaments anti-bactériens. Une posologie convenable, comme pour tous les dérivés sulfamidés, est une condition nécessaire pour obtenir un succès complet et pour éviter les actions nocives sur lesquelles nous venons d'insister. En outre, nous avons mentionné des actions secondaires qui ne sont pas rares, qui produisent des troubles difficiles à guérir et auxquels les médecins doivent être attentifs.

NATURE PHYSICO-CHIMIQUE

On s'efforça de synthétiser une combinaison sulfanil-amidée, aussi active, sans produire d'action secondaire sur le tractus gastro-intestinal.

C'est ainsi qu'est né le p. amino-benzène-sulfathiazol, par substitution du noyau thiazol à un atôme d'hydrogène de la sulfamide, corps ayant la constitution suivante :



Il s'est révélé équivalent au M et B 693, au point de vue chimiothérapique mais supérieur par l'absence de troubles gastro-intestinaux.

Le sulfathiazol est une poudre blanche, cristalline, sans saveur ni odeur ; sa solubilité dans l'eau à 20° est de 0,6 ‰, solubilité trois fois plus grande que celle de la sulfapyridine — dans l'eau à 37° sa solubilité est de 0,9 ‰. On dissout dans l'urine chauffée à 37° 1,4 ‰ de sulfathiazol et 0,17 ‰ du dérivé acétylé.

Le dérivé sodé du sulfathiazol est très soluble dans l'eau, 20 ‰ à la température ordinaire, mais les solutions sont nettement alcalines (pH = 10,3).

La solubilité du sulfathiazol dépend également du pH.. Durel et Mlle Allinne, dans une urine chauffée à 37° pendant 6 heures, notent une solubilité de 1,35 avec un pH. = 5,3 et de 1,45 avec un pH. = 6.

TOXICITÉ

La toxicité du sulfathiazol a fait l'objet de nombreux travaux en France et en Amérique.

Van Dyke et ses collaborateurs ont trouvé que la « toxicité chronique » du sulfathiazol pour la souris est nettement plus grande que celle de la sulfapyridine, quand ce dérivé est administré mélangé à la nourriture à une concentration de deux pour cent. La sulfapyridine par contre, a semblé plus toxique que le sulfathiazol vis-à-vis des rats en cours de croissance ; chez 6 singes sur 7, des doses élevées de sulfapyridine ont produit des hydro-uretères avec hydro-néphrose unilatérale ou bilatérale ainsi que des hématuries et de l'albuminurie, tandis qu'un singe sur 7 auxquels on avait administré du sulfathiazol a montré des lésions du même genre.

Rake et ses collaborateurs ont noté des lésions microscopiques dans les reins, foies, rates, des souris ayant été soumises à une intoxication chronique par le

sulfathiazol. Chez les rats et les singes on n'a guère trouvé de traces de lésions après une thérapeutique intensive par le 2090.

Il semblerait donc, d'après ces études, que la toxicité chronique du sulfathiazol pour la souris est nettement plus grande que celle de la sulfapyridine, tandis que, chez le rat et le singe, la sulfapyridine serait le produit le plus toxique. Des études plus poussées ont montré que, chez la souris, le sulfathiazol disparaissait du sang plus rapidement que ne le faisait la sulfapyridine ; chez le rat et le singe, que le 2090 était excrété plus rapidement que le 693 et que la proportion de conjugué excrété, dans l'urine de ces animaux, était beaucoup moindre qu'avec la sulfapyridine.

Il a été démontré, à plusieurs reprises, que l'administration des produits par voie buccale n'était pas valable pour déterminer la toxicité aigüe de certains dérivés peu solubles de la sulfanilamide. Le sulfathiazol est un tel produit et par conséquent, pour établir la toxicité aigüe de ce corps pour la souris, Long, Haviland et Edwards ont employé leurs sels sodiques qu'ils ont administrés par voie parentérale. Lorsque ces solutions sont absorbées par le sang et les tissus, l'ion sodium est scindé, ce qui laisse le produit dans son état initial. Dans ces conditions d'expérimentation, ces auteurs donnent les résultats suivants, comparativement à la sulfapyridine :

	Dose gr.-kg.	Nombre de souris	Nombre de morts	Pourcentage de morts
Sulfapyridine	0,5	15	1	7 %
	1	14	7	50 %
	1,5	14	13	93 %
Sulfathiazol	0,5	25	3	12 %
	1	25	3	12 %
	1,5	25	6	24 %
	2	40	17	42 %
	2,5	10	10	100 %

En comparant ces résultats, nous voyons que, d'une façon générale, le sulfathiazol a une toxicité environ moitié moindre que la sulfapyridine.

Mac Kee et ses collaborateurs constatent qu'en employant de petites doses de 693 et de 2090 les toxicités sont sensiblement égales, mais qu'en augmentant ces doses, la différence s'accroît et ils obtiennent les mêmes résultats que Long et ses collaborateurs.

R. L. Mayer, étudiant l'activité du sulfathiazol, constate que sa toxicité est faible. Le 2090 provoquerait quelques signes passagers d'intolérance à la dose de 12 gr. 50 par kg. A la dose de 2 gr. par kg. les souris l'auraient très bien supporté sans le moindre inconvénient pendant 10 jours consécutifs. (Avec le 1162, intolérance à 1 gr. 25/kg. dose toxique 5 gr.).

ACTIVITÉ

In vitro, l'action bactériostatique du sulfathiazol s'est montrée très supérieure à celle de la sulfapyridine et de la sulfanilamide, sur tous les germes examinés (R. L. Mayer). Cet auteur a étudié la concentration minima active pour différents germes, comparée aux autres sulfamides. Voici les résultats qu'il a obtenus pour le colibacille, le seul qui nous intéresse dans ce travail :

	1162	693	2090	Température des essais
Concentration minima active	1/50.000	1/500.000	1/1.000.000	37°

Nous voyons donc que la concentration minima active de sulfathiazol est deux fois moindre que celle de la sulfapyridine et 20 fois moindre que celle de la sulfanilamide.

Long et Bliss obtiennent des résultats semblables. Ivanovics constate que l'effet bactériostatique du 2090 est trois fois supérieur à celui des autres sulfamides.

Cette activité, comme pour les autres sulfamides, est conditionnée par la présence d'air. Il est donc probable que les amino-benzène-sulfamidothiazols agissent après oxydation.

In vivo, l'activité du sulfathiazol a été généralement étudiée chez la souris. Des résultats différents furent enregistrés, selon que le produit était administré, mélangé ou non à la nourriture : action sensiblement égale à celle de la sulfapyridine lorsque mélangé avec la nourriture, activité plus grande lorsqu'administré individuellement.

L'expérimentation fut faite chez la souris après injection intra-péritonéale de 1 cc. de culture en bouillon peptone de 24 heures dilué au 1/20. Le médicament fut administré per os en suspension au moyen d'une sonde aussitôt après l'injection et à doses journalières de 20 milligrammes pour 20 gr. de souris.

La proportion de survie au 21^e jour fut :

avec le sulfathiazol de 75 % ;

avec la sulfapyridine de 70 % ;

avec les témoins de 5 %.

Donc, si les résultats sont moins nets « *in vivo* » qu'« *in vitro* » ils n'en existent pas moins.

CIRCULATION DANS L'ORGANISME

Le sulfathiazol, comme la plupart des sulfamidés, diffuse facilement dans l'organisme et ce que nous avons dit pour le p. amino-benzène-sulfamide vaut pour le 2090.

De nombreux auteurs : Van Dyke, Rake, Gsell, Long, Célice Gournay ont étudié sa circulation et son élimination. Nous nous contenterons d'indiquer ici les quelques points sur lesquels le sulfathiazol diffère des autres sulfamides.

L'étude de l'absorption de la distribution et de l'excrétion du sulfathiazol chez l'homme montre que le

médicament est plus facilement absorbé par le tractus gastro-intestinal que la sulfapyridine et que, à cet égard, il se rapproche de la sulfanilamide.

Après administration buccale d'une dose unique, on retrouve le produit dans la circulation sanguine dès la première demi-heure qui suit l'ingestion. Le taux maximum est atteint entre la deuxième et la quatrième heure; le produit disparaît du sang en 24 heures, plus vite que la sulfapyridine. Les renseignements que nous avons ne nous permettent pas de dire si cette disparition rapide du sang est due à une destruction plus rapide, à une fixation plus prompte sur les tissus, à une excrétion plus rapide, ou à une combinaison de tous ces facteurs.

Bien qu'il soit impossible de juger avec exactitude du taux d'acétylation du médicament chez l'homme à la suite de l'administration d'une dose unique, Long et ses collaborateurs, forts d'une expérience basée sur l'emploi du sulfathiazol chez environ 50 malades, pensent que le pourcentage des conjugaisons dans les tissus est inférieur à celui noté pour la sulfapyridine — observations en accord avec celles faites par Van Dyke, chez le singe.

Les expérimentateurs ont rapporté que, dans l'urine des rats et des singes, le taux d'acétylation du sulfathiazol est nettement inférieur à celui de la sulfapyridine. L'étude de l'excrétion de ce composé chez l'homme confirme ces observations. On est frappé immédiatement par le fait qu'en comparaison avec la sulfapyridine, une partie nettement plus faible du 2090 éliminé est présente sous forme conjuguée. Il est aussi intéressant de voir que l'élimination de ce conjugué, après une dose unique par voie buccale, est généralement achevée en 24 heures et qu'après une telle dose on retrouve dans l'urine 80 à 90 % de la quantité administrée, ce qui montre que l'absorption du 2090 dans les conditions de l'essai est plus complète que si le patient avait reçu de

la sulfapyridine, et que, lorsque la fonction rénale est normale, le sulfathiazol est excrété beaucoup plus rapidement que la sulfapyridine.

En résumé, nous voyons que le sulfathiazol est absorbé et excrété plus rapidement que les autres sulfamides — d'autre part qu'il est éliminé en plus grande quantité sous forme de produit simple et non conjugué — cette moindre quantité de produit conjugué dans l'urine pouvant expliquer son activité plus grande sur les infections de l'arbre urinaire, comparativement aux autres sulfamides — étant établi que la molécule est plus active et moins toxique à l'état libre qu'à l'état conjugué.

Devant l'impossibilité à peu près totale dans laquelle on se trouvait de faire disparaître le colibacille des urines pendant la gestation et devant les résultats souvent favorables déjà obtenus par le p. amino-phényl-sulfamide, devant la gravité que les pyélonéphrites à colibacilles prenaient dans certains cas où parfois l'on était amené à interrompre la grossesse, on se devait d'essayer le sulfathiazol, qui, d'après son étude expérimentale, ne pouvait que donner des résultats très favorables.

Nous allons maintenant rapporter un certain nombre d'observations d'infections colibacillaires gravidiques traitées par le 2090 RP., observations recueillies dans notre service à la Maternité de l'Hôpital Bretonneau ou mises à notre disposition par Monsieur le Docteur RAVINA, Chef de la Maternité de l'Hôpital Tenon, auquel nous tenons à exprimer ici tous nos remerciements et toute notre gratitude pour l'amabilité avec laquelle il nous a documenté.

PREMIÈRE OBSERVATION

Mme F..., âgée de 21 ans, III pare, grossesse de 5 mois, entre à la Maternité de l'Hôpital Tenon, le 30 avril 1941, car, depuis 15 jours, elle présente des douleurs lombaires, de la pollakyurie diurne et nocturne et une fièvre aux environs de 39°.

Examen : gestation normale de 5 mois — douleurs vives lombaires et urétérales droites — pyurie importante.

Examen d'urine pratiqué le 30 avril au matin : pus et colibacilles en quantité considérable.

L'après-midi, alors que la malade n'a pris que 2 gr. de 2090, on demande un nouvel examen d'urine, celui-ci montre l'absence de pus et de colibacille. La transformation est si nette que le laboratoire fait dire qu'il doit y avoir erreur de fiche. La température, cependant, se maintient entre 39° et 39° 8, la malade continue à se plaindre des reins, surtout du droit qui n'est pas augmenté de volume. La diurèse est de 1 litre.

Le 2090 est continué à la dose de 4 gr. pendant 2 jours, puis 3 gr. pendant les trois suivants. La défervescence se produit le quatrième jour après le début du traitement, en même temps que la diurèse passe de 1 litre à 1 litre 1/2.

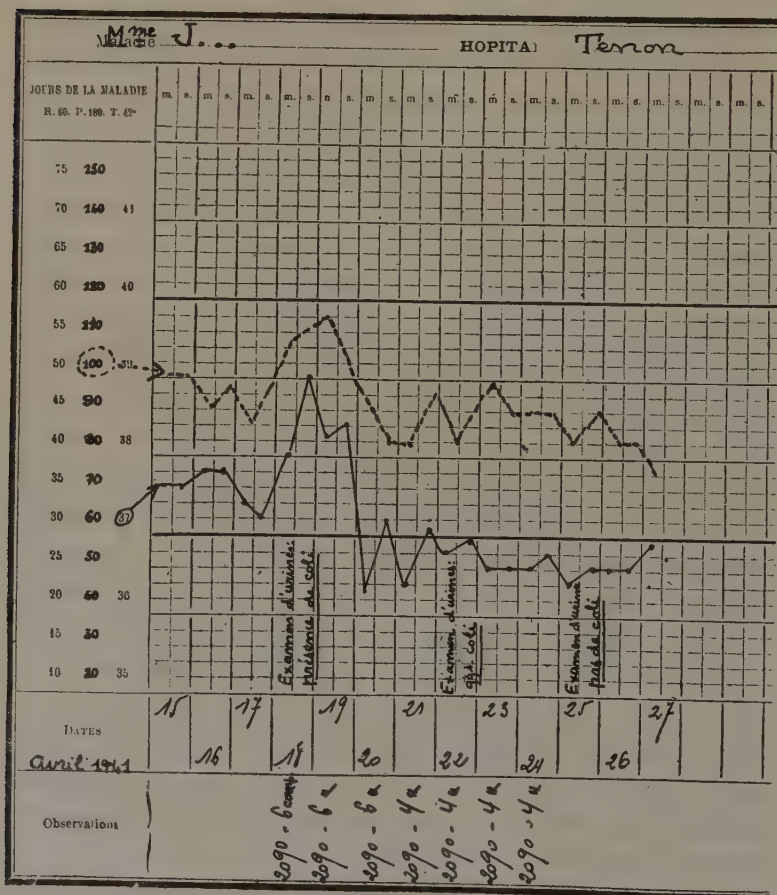
Les examens d'urine faits chaque jour ont toujours montré l'absence complète de pus et de colibacille.

Il ne semble pas que la disparition du pus et des colibacilles ait été due à une crise de rétention pyélique, puisque l'état fébrile durait depuis 15 jours et que l'on n'a pas retrouvé de colibacilles dans les urines pendant la défervescence.

A noter l'apparition de cellules épithéliales, en petit nombre d'abord, puis plus nombreuses et de quelques hématies.

DEUXIÈME OBSERVATION

Mme J..., âgée de 24 ans, 1 geste, gestation de 6 mois, entre le 15 avril 1941 pour douleurs lombaires gauches à irradiations descendantes et vomissements. L'examen des urines montre une pyurie importante avec de nombreux colibacilles.



Le 18 avril, crise douloureuse lombaire gauche avec température à 39°; on institue le traitement par le 2090 :

3 gr. par jour pendant trois jours, puis 2 gr. par jour pendant les trois jours suivants. Les signes rénaux disparaissent rapidement en même temps que la température revient normale et que les urines deviennent claires.

L'examen des urines pratiqué le 18, avant le traitement, montre : réaction polynuclée très importante, nombreux colibacilles.

Le 22 : réaction leucocytaire discrète, coli. peu abondants.

Le 25 : quelques leucocytes et cellules épithéliales. Pas de germe.

TROISIÈME OBSERVATION

Mme G..., âgée de 22 ans, I pare, grossesse de 8 mois, entre à la Maternité de l'Hôpital Bretonneau le 15 mai 1941 car, depuis quelques jours, elle présente des douleurs lombaires droites et des urines troubles.

Dans les premiers jours de mai, Mme G... a présenté de la céphalée, une température atteignant jusqu'à 39° 4, en même temps qu'apparaissait une douleur violente dans la fosse lombaire droite à irradiations descendantes : les urines étaient franchement purulentes, les mictions plus fréquentes et douloureuses.

Examen le 16 mai : gestation normale de 8 mois, tête en bas bien appliquée, dos à droite, bdc + + — Fosses lombaires droite et gauche souples et indolores, reins non sensibles, point douloureux latéro-utérin à la hauteur de l'ombilic du côté droit.

L'examen cyto-bactériologique des urines révèle la présence de nombreux polynucléaires, de nombreuses cellules épithéliales ainsi que de très nombreux colibacilles.

Institution du traitement par le 2090 : le 18 mai, on donne 4 gr. ; le lendemain 3 gr. ; le surlendemain 3 gr. ; puis 2 gr. pendant les 3 jours qui suivirent.

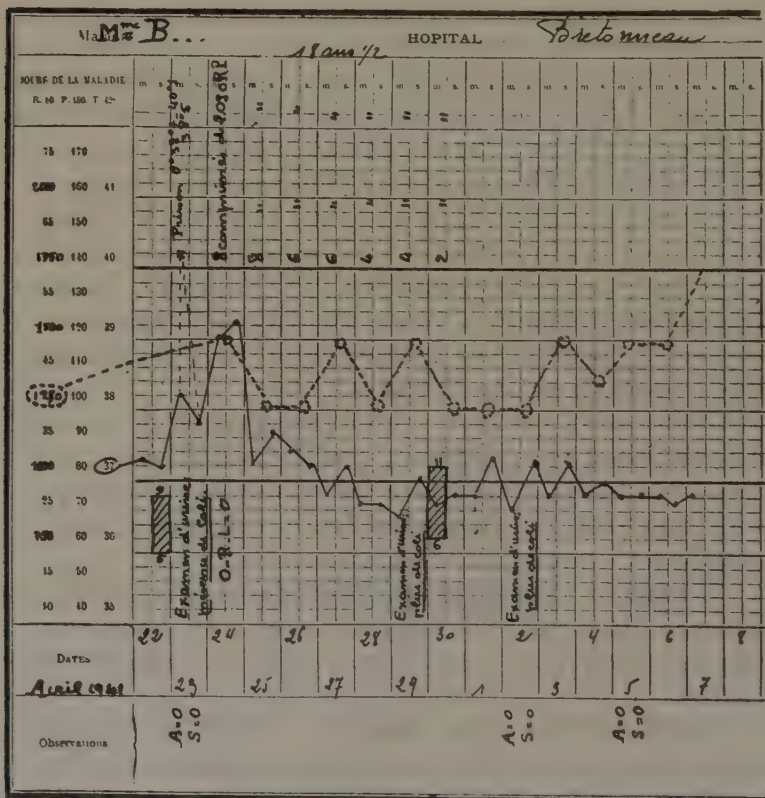
La douleur latéro-utérine droite disparaît 2 jours après le début du traitement.

Le 22 mai, les urines ont un aspect normal.

L'examen d'urine pratiqué le 24 mai montre : pyurie persistante, disparition des colibacilles.

QUATRIÈME OBSERVATION

Mme B..., âgée de 18 ans, IV^e pare, grossesse de 4 mois, entre dans le service, salle Maygrier, lit n° 13, le 22 avril 1941, pour douleurs lombaires droites et gauches, pollakiurie et mictions douloureuses.



- 4^{ème} Observation -

Le 23 avril, la malade fait un frisson violent avec température à 40° 1, ses urines sont franchement purulentes, l'examen révèle la présence de nombreux polynucléaires, de nombreuses cellules épithéliales et de nombreux colibacilles.

Le 24 avril, température à 39° et 39° 3, le traitement par le 2090 est institué : 4 gr. pendant 2 jours, 3 gr. pendant les deux jours suivants, 2 gr. les deux jours suivants.

Le 25 avril, la malade est apyrétique, les douleurs lombaires s'atténuent.

Le 29 avril, plus de douleurs — Examen d'urine : polynucléaires altérés, plus de colibacille.

Le 2 mai, nouvel examen d'urine : très rares polynucléaires, pas de colibacille.

La malade sort du service le 7 mai 1941.

CINQUIÈME OBSERVATION

Mme D..., âgée de 25 ans, 1 geste, gestation de 4 mois, pyélonéphrite colibacillaire aigüe, typique, avec fièvre.

Du 19 au 23 mars, température 38° 2 le matin, 39° le soir. Traitement : acide mandélique — La fièvre cesse le 24 mais l'examen des urines le 26 est le même qu'à l'entrée : pus et colibacilles en quantité considérable.

Le 29 mars, devant la persistance de la pyurie on commence le traitement au 2090. La malade fait cependant une nouvelle crise douloureuse lombaire, le 30, avec fièvre à 39°.

Le 31 mars, la température revient à la normale mais les urines sont encore troubles et l'examen microscopique est le même : pus et colibacilles en quantité considérable.

Le 1^{er} avril, on augmente la dose de 2090 : 4 gr., puis les jours suivants 3 gr. pendant 3 jours et 2 gr. On arrête le traitement le 4 avril, la malade étant très

améliorée, la température normale, les urines se clarifiant progressivement.

Les examens d'urine des 4 et 7 avril sont négatifs, quelques leucocytes, pas de microbe.

La malade a eu en tout 20 gr. de 2090.

SIXIÈME OBSERVATION

Mme F..., âgée de 21 ans, II pare, grossesse de 7 mois, pyélonéphrite colibacillaire depuis trois semaines, caractérisée par des douleurs lombaires droites et de la pollakiurie sans température.

Le 2 mai 1941, examen d'urine : très grosse réaction leucocytaire polynucléée, très nombreux colibacilles, 4 gr. de 2090.

Le 3 mai 1941 : nombreux polynucléaires altérés et cellules épithéliales, quelques hématies, quelques colibacilles, 4 gr. de 2090.

Le 5 mai 1941 : réaction leucocytaire polynucléée discrète, plus de germes.

SEPTIÈME OBSERVATION

Mme M..., entre dans le service de la Maternité pour une grossesse de 8 mois avec troubles urinaires : dysurie, douleur à la miction, douleurs rénales à la palpation, fièvre.

Le 13 mai 1940 : urines troubles, nombreux polynucléaires altérés, cellules vésicales ; colibacilles en grande quantité.

Le 14 mai : 4 gr. de 2090 en une seule dose.

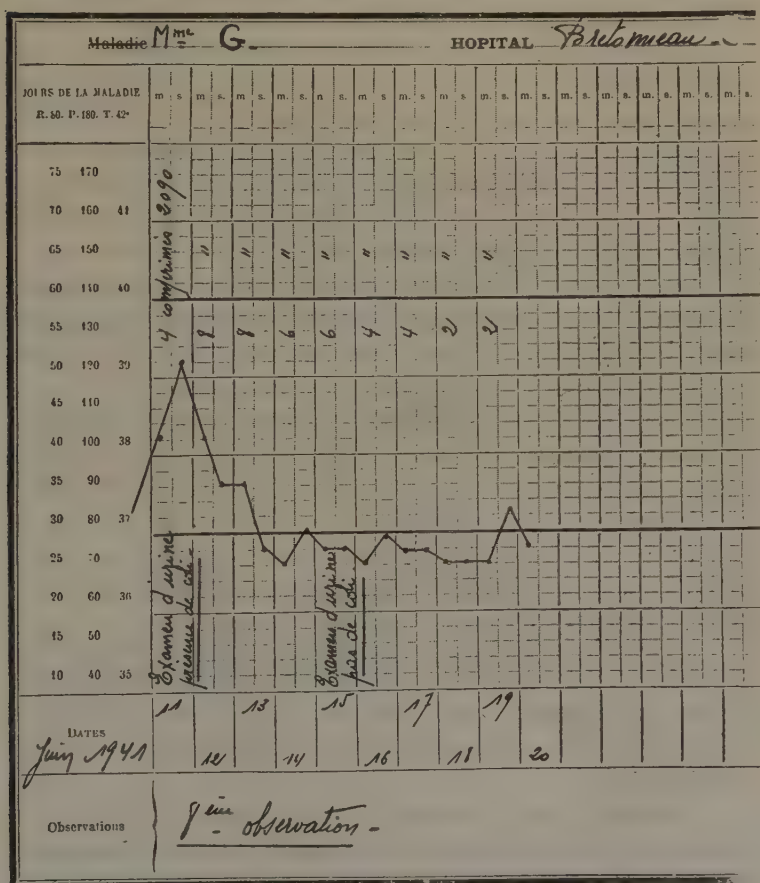
Le 15 mai : absence de colibacille dans les urines, 4 gr. de 2090.

Le 18 mai : disparition des troubles : urines claires, quelques cellules vésicales, absence de colibacille à l'examen direct et à la culture.

(Cette observation est empruntée à la publication de J.-J. Gournay et P. Molitor, faite à la Société Médicale des Hôpitaux de Paris, le 29 novembre 1940).

HUITIÈME OBSERVATION

Mme G..., âgée de 20 ans, 1 pare, grossesse de 5 mois, est hospitalisée le 11 juin 1941 pour : température à 39° 2, urines troubles, douleurs lombaires.



Le 29 mai 1941, Mme G... a été prise brusquement, chez elle, d'un frisson intense, avec température à 40° 5, et de douleurs lombaires vives à droite et à gauche. Un examen d'urine révèle la présence de 3 gr. d'albumine par litre, l'examen cyto-bactériologique ne fut pas pratiqué. — Elle s'alite et, jusqu'au 11 juin, date de son hospitalisation, sa température oscille entre 39° et 40°, les douleurs lombaires sont toujours très intenses, de plus, la malade se plaint de brûlures très vives à la miction.

Aucun antécédent pathologique à signaler en dehors d'une rougeole dans l'enfance.

Examen le 11 juin : gestation normale de 5 mois, points douloureux costo-lombaires droit et gauche, prédominant à droite. Urines troubles : l'examen pratiqué immédiatement révèle une pyurie et de nombreux colibacilles. — Le soir même on donne 2 gr. de 2090, puis 4 gr. pendant 2 jours, 3 gr. pendant 2 jours, 2 gr. pendant 2 jours, 1 gr. pendant 2 jours.

Le 13 juin, 48 heures après le début du traitement, la malade est apyrétique, les brûlures à la miction ont complètement disparu et les douleurs lombaires sont atténuées, les urines sont claires.

Le 15 juin, la malade, se sentant bien, demande à partir. Examen d'urine : quelques leucocytes, pas de colibacille.

La malade sort le 20 juin.

NEUVIÈME OBSERVATION

Mme X..., 1^{re} pare, grossesse de 6 mois, se trouve dans un état lypothymique accentué, état dû à une pyélonéphrite à colibacille ayant débuté il y a un peu plus de deux mois. De graves accidents gravido-toxiques se sont produits.

Devant l'état alarmant de la malade et les échecs de toutes les thérapeutiques, y compris 1162 F et lavages de bassinets, l'interruption de la grossesse est envisagée.

Toutefois, il est décidé de patienter encore un peu et d'essayer le 2090 RP.

Pendant 36 heures, avant le début de tout traitement, la malade est prise de vomissements ; le traitement est cependant commencé 48 heures plus tard.

Au bout de deux jours de traitement avec 4 gr. de 2090 par jour, les urines sont éclaircies, la femme qui souffrait beaucoup se sent soulagée.

5 jours après, la malade est méconnaissable, ne ressent plus aucune douleur, il n'est plus question d'interrompre sa grossesse.

De ces observations de pyélonéphrites gravidiques colibacillaires, que nous venons de rapporter, nous constatons que, d'une manière générale, le sulfathiazol a une action plus rapide que la sulfapyridine et le 1162 F., puisqu'en quelques heures on peut voir disparaître le colibacille des urines, ou tout au plus qu'il faut attendre 2 ou 3 jours dans certains cas.

Gsell paraît moins optimiste et, s'il a constaté dans les infections urinaires à colibacilles une disparition rapide de la fièvre, il n'a pu faire disparaître les germes de l'urine, dans le cas de coliurie persistante, qu'en une à deux semaines.

Cette différence de rapidité dans la guérison, entre les observations de Gsell et les nôtres, peut être expliquée par une différence dans la posologie.

POSOLOGIE

La posologie du sulfathiazol est régie par les mêmes règles que celles des sulfamides en général.

Gsell, pour obtenir rapidement un taux sanguin suffisamment élevé et une concentration, dans le sérum, active contre les bactéries, comme d'ailleurs pour éviter les actions secondaires toxiques, recommande, en principe, dans les affections bactériennes aiguës, d'instituer une thérapeutique d'attaque de courte durée avec des doses isolées, pas très élevées, mais souvent répétées, par exemple : 0,5 à 1 gr. 3 fois par jour pendant 10 jours, dans les colibacilluries.

Nous avons constaté que si, dans beaucoup de cas, une dose de 3 gr. par jour au début est suffisante, dans certains autres on est obligé d'atteindre par jour des doses de 4 gr. ou plus, ceci tenant certainement au fait — que nous avons exposé au cours de l'étude générale du sulfathiazol — que le taux d'élimination du 2090 et de ses conjugués est variable d'un individu à l'autre. La concentration dans les urines avec 3 gr. de produit par jour n'étant pas suffisante pour les stériliser chez certains, pour obtenir un résultat rapide il est alors nécessaire d'augmenter la dose.

Par ailleurs, il ne nous semble pas qu'il soit indispensable de donner des doses importantes, 10 et 12 gr., comme celle que l'on donne pour tuer rapidement un microbe exogène qui vient d'envahir l'organisme, mais nous pensons qu'il est préférable de donner d'emblée des doses moyennes qui seront réparties dans toute la journée de façon à avoir un apport continu de 2090 et avoir une concentration sanguine sensiblement égale.

Pour nous, le traitement d'attaque type d'une pyélonéphrite colibacillaire peut se résumer ainsi :

4 gr. pendant 2 jours, 3 gr. p. 2 j., 2 gr. p. 2 j., 1 gr. p. 2 j.
soit 20 gr. en 8 jours.

Les causes favorisantes dûes à la gestation agissent quelquefois pour provoquer des récidives, aussi Ravina conseille-t-il de faire suivre la première cure de 2090 d'une seconde après quelques semaines d'intervalle et, dans ce cas, de donner :

1 gr. le 1^{er} j. pour juger de la tolérance au médicament,
3 gr. le lendemain et le surlendemain, puis
2 gr. pendant 2 jours,
1 gr. pendant 2 jours,
soit 13 gr. en 7 jours.

Si, pour une raison ou pour une autre, l'ingestion du médicament s'avère impossible, on peut administrer le sulfathiazol par voie sous-cutanée à des doses de 5 à 6 gr. par jour d'une solution à 0,8 % dans du sérum physiologique.

Spink et Hansen préfèrent le traitement par injection intra-veineuse d'une solution à 5 % préparée extemporanément dans de l'eau distillée chaude : 3 gr. de 2090 comme première dose, puis 1 gr. toutes les 8 heures.

Les injections sous-cutanées ou intra-veineuses de 2090 ne seront qu'exceptionnelles, l'intolérance gastrique étant très rare avec ce produit, avantage considérable obtenu sur les autres sulfamides et plus particulièrement sur la sulfapyridine.

Doit-on donner de grosses quantités de liquide et du bicarbonate de soude au cours d'un traitement par le sulfathiazol ?

Les Américains pensent, qu'en général, il est préférable de donner des boissons assez abondantes, mais qu'il n'est pas nécessaire de donner du bicarbonate de soude.

Pour nous, nous pensons que cette question est de peu d'importance dans le traitement des pyélonéphrites colibacillaires, les doses de 2090 données n'étant pas

considérables, et que l'administration de bicarbonate de soude, si elle présente des avantages en augmentant la diurèse, donc en diminuant la concentration des produits éliminés dans l'urine, en abaissant le taux de sursaturation du sulfathiazol, présente un inconvénient. Le rapport entre la quantité d'urine émise et le taux de concentration du 2090 éliminé demeure le même et les risques de cristallisation des produits excrétés dans l'arbre urinaire sont sensiblement les mêmes.

COMPLICATIONS

Le pourcentage des actions secondaires toxiques dues au sulfathiazol doit être considéré comme minime.

L'action secondaire, signalée comme étant la plus fréquente par Bensley et par Gsell, est l'*exanthème* — légèrement bulleux, souvent du genre de l'érythème noueux, parfois taches rouges isolées, parfois papules cutanées très rouges et douloureuses, surtout développées sur la face d'extension des extrémités. Ces auteurs recommandent de suspendre le traitement dans ce cas, car bien souvent l'éruption n'est dûe qu'à une idiosyncrasie du malade.

Perrin et Long signalent des cas de congestion marquée des conjonctives et des sclérotiques qui sont souvent précédées de sensations de brûlure et de cuisson des yeux.

D'après les divers auteurs qui ont expérimenté le sulfathiazol en clinique, la céphalée n'est qu'exceptionnelle, les troubles sanguins, quand on les rencontre, sont transitoires et peu nets, la cyanose n'est jamais rencontrée.

Seuls quelques troubles gastro-intestinaux ont été signalés. Reinhold a vu des vomissements dans 10 % des cas, mais ne nécessitant pas l'interruption du traitement.

Pool et Cook ont un pourcentage de 20 % d'états nauséeux avec ou sans vomissements. De toute façon, ces troubles sont peu graves et nettement moins marqués qu'avec les autres sulfamides.

Au cours du traitement des pyélonéphrites colibacillaires avec la posologie que nous avons employée, et en surveillant attentivement nos malades, nous n'avons enregistré aucun incident ni accident, pas de céphalée, pas d'érythème, pas de troubles gastro-intestinaux ; Ravina n'a eu qu'un cas d'intolérance gastrique chez une femme ayant reçu 4 gr. de 2090 dans sa journée, mais le traitement a pu être continué avec des doses de 3 gr.

CONCLUSION

L'introduction du dérivé thiazolique de la sulfanilamide a apporté un enrichissement extraordinairement précieux à nos agents antibactériens.

Tout en ayant la même action favorable sur la pneumonie, la blennorragie, la méningite, que, jusqu'ici, seule la sulfamidopyridine avait présentée, le SULFATHIAZOL est supérieur à cette dernière par son ACTION qui nous a paru, jusqu'à présent, CONSTATE DANS LES PYÉLONÉPHRITES COLIBACILLAIRES et, en particulier, celles qui surviennent au cours de la grossesse.

— La chute de la température se fait en 24 à 48 heures maximum.

— La disparition des algies a lieu en deux à trois jours.

— Les germes disparaissent des urines, parfois en quelques heures, le plus souvent en trois à six jours : dès le troisième jour, les colibacilles sont immobiles et l'on constate des signes d'altération et une diminution de leur nombre ; le sixième jour les colibacilles sont totalement défaut et la culture reste négative, seuls persistent des signes d'altération du parenchyme rénal (polynucléaires, cellules desquamatives de l'endothélium) qui disparaîtront ultérieurement.

— Les récidives peuvent être évitées, si, au bout de deux à trois semaines après la guérison, on prend soin de faire faire à la malade une cure d'entretien selon la posologie que nous avons indiquée. Ne pas oublier de prendre les soins d'hygiène habituels, surtout lutter contre la constipation.

— La tolérance du sulfathiazol est nettement supérieure à celle des autres sulfamidés, car il ne s'accumule pas dans l'organisme. Les réactions secondaires toxiques sont exceptionnelles, surtout avec les doses moyennes, nettement suffisantes pour traiter les colibacilluries.

— Comme pour les autres sulfamides, d'emblée il faut frapper fort et commencer le traitement par des doses de 4 gr. réparties dans la journée, suivies de quantités décroissantes espacées sur une huitaine de jours.

Vu et permis d'imprimer :

Le Président de Thèse,
COUVELAIRE

Le Doyen,
BAUDOUIN.

docteur
Maurain

BIBLIOGRAPHIE

- ALPERN (V.O.). — Action thérapeutique des sulfamides. (*Bull. Russian M. Soc., New-York*, pages 54-60, Sept. 1939).
- ARNETT (J.H.). — Hématurie après traitement par le Sulfathiazol dans une pneumonie. (*J. A. M. A.*, n° 5, 3 Août 1940. p. 362).
- BENSLEY et ROSS. — La méthémoglobinémie due au traitement par la sulfamide. (*The Can. Med. Ass. J.*, vol. 37, N° 1, Juillet 1937).
- BICKEL et DECKER. — Rapport sur l'action des sulfamides. (*Rev. Méd. Suisse Romande*, Mars 1940).
- BLOCH (J.). — Contribution à l'étude clinique des organo-souffrés ; traitement de la colibacillose urinaire par le p. amino-phénylsulfamide et le benzylaminophénylsulfamide (*Thèse Paris 1939*).
- BRAASCH (W. F.). — État actuel de la chimiothérapie. — Acide mandélique, sulfamides et dérivés. (*Améri. Jour. Surgeons* 45. Sept. 39).
- CAPÉRAA (L.). — Traitement des colibacilloses urinaires par l'acide mandélique. (*Thèse Bordeaux*, Novembre 1937).
- CARROLL, KAPPEL — Le sulfathiazol. (*J. A. M. A.* 115, N° 16 12 octobre 1940).
- CÉLICE, GOUGEROT et CHASTAND. — Amino-benzène sulfamido-thiazol (2090 RP.) et infections à colibacilles. (*Soc. Méd. Hôp. Paris*, 29-11-40).
- COOK (E. N.). — Traitement des infections urinaires par les sulfamides. (*J. A. M. A.* 115, N° 24, 1940).
- DEGUEL. — Contribution à l'étude des colibacilluries à forme hématurique. (*Thèse Paris 1939*).
- DUREL (P.). — La thérapeutique sulfamidée. (*Edit. Baillière*, Avril 1940).

- DUREL et MILLE ALLINNE. — Sur la précipitation des produits sulfamidés dans l'urine. (*Bull. et Mém. de la Soc. Méd. des Hôp. de Paris*, Mars 1941).
- FREY (H.). — Suppositoires au Cibazol. (*Schw. Med. Woch.* 1941, N° 15-523).
- GESSLER (Carl) et LYPENS (Albert). — Emploi du sulfamide dans les affections urinaires par colibacilles. (*P. M.* 25 janvier 1939, N° 7, page 124).
- GSELL (O.). — Chimiothérapie des maladies infectieuses aiguës par le Ciba 3714 (Sulfanilamidothazol). (*Schw. Méd. Woch.*, N° 16, Avril 1940)
- GOURNAY et MOLITOR. — Le 2090 RP dans la colibacilliose. (*Soc. Méd. Hôp. Paris*, 29 Novembre 1940).
- HELMHOLZ (H. F.). — Efficacité de l'acide mandélique dans le traitement des infections urinaires (*Proc. Staff. Meet. Mayo. Clin.* 1936).
- HELMHOLZ (H. F.). — Acide mandélique et sulfamide. (*J. A. M. A.* 25 Sept. 1937).
- HUBERT (W.). — Contributions complémentaires à la question des complications dues au Dagénan. (*Schw. Méd. Woch.*, N° 37, Sept. 1940).
- IVANOVICS (G.). — L'action du 2 p. amino-benzo-sulfamido-4 méthylthiazol sur l'infection méningococcique expérimentale. (*Praxis* n° 33, 1940).
- JEANNENEY et CASTENET. — Les sulfamides considérés comme catalyseurs. (*Comm. à l'Ac. de Méd.*, 19 Novembre 1940.)
- KENNY, JOHNSTON, HOEBLER. — *Lancet*, 17 juillet 1937 p. 1109.
- LAWRENCE. — Action bactériostatique de 3 dérivés thiazolés de la sulfanilamide sur les microbes en bouillon de culture. (*Proc. of Soc. Exp. B. and Med.*, Janvier 1940).
- LEISCHMAN (W. D.). — L'infection à colibacilles des voies urinaires. (*The Lancet* 6062, 4 Novembre 1939, p. 970, 973).
- LEUTHARDT (F.). — Question médico-chimique au cours du traitement par les dérivés sulfamidés. (*Schw. Méd. Woch.* 1940, N° 37).

- LIAN et COLLAROT. — *Hôpital* N° 481, Avril 1941.
- LONG et BLISS. — Activité bactériologique du Sulfathiazol sur divers micro-organismes. (*Proc. Soc. Expér. Biol. et Méd.*, Février 1940, p. 324).
- LONG, HAVILAND et EDWARDS. — Toxicité aigüe, absorption et excrétion du Sulfathiazol et de certains de ses dérivés (*Proc. Soc. Expér. et Méd.* Février 1940, p. 328).
- LOTT et BERGHEIM. — 2 p. amino-benzène-sulfamido-thiazol : un nouvel agent chimiothérapique. (*Jour. Amer. Chem. Soc.*, 19 Décembre 1939).
- LURIA (Salvator). — Action des sulfamides sur le colibacille. (*Compte-rendu de la Soc. de Bio.* Mars 1939).
- MAC KEE, RAKE, GREEP et VAN DIKE. — Effet thérapeutique du sulfathiazol et de la sulfapyridine (*Proc. Soc. Exper. Biol. et Méd.* Novembre 1939).
- MARION. — Traité d'urologie.
- MARION. — Thérapeutique des pyélonéphrites aigües. (*Revue générale clinique et thérapeutique* 53, p. 305-307, 13 Mai 1939).
- MARTI (Théo). — (Genève). La chimiothérapie de la colibacillose. (*Jour. d'urologie.* N° 1. Juillet 1939, p. 20-36).
- MAYER (R.-L.). — Note sur l'activité de deux nouveaux dérivés sulfamidés à noyau thiazolique dans les infections expérimentales. (*Académie de Médecine*, 23 Avril 1940).
- MECZ (L.). — Traitement des infections urinaires à colibacilles par l'acide mandélique et ses dérivés. (*Thèse*, Paris, 1938).
- Von MIKULICZ, RADECKI. — Cathétérisme prolongé des uretères et traitement de la pyélite. (*Zent. für Gyn.*, N° 31, Juillet 1937).
- MIRANDA. — Thérapeutique des colibacilloses dans la grossesse. (*Bul. Soc. Chilens de Obst. y Gyn.*, Décembre 1938).
- OESTERHELD. — Dosage du Cibs 3714 dans l'urine et dans d'autres liquides organiques. (*Schw. Med. Woch*, N° 21, 1940).
- PALAZZOLI. — Action du p. amino-benzène-sulfamide sur le colibacillose urinaire. (*Amm. médico-chirur.*, N° 3, 15 Mars 1938).

- PERRAULT. — Traitement des colibacilloses par les corps organiques soufrés. (*Prog. Méd.* 13/14, p. 225, Mars 1941).
- PERRIN (H.) et LONG (M.-D.). — Rapport préliminaire du Conseil de Pharmacie et de Chimie. (*J. A. M. A.*, 9 Mars 1940, p. 870).
- PHILIPP (E.). — Pyélite et pyélonéphrite au cours de la grossesse. (*Zent. für Gyn.*, 31 Juillet 1937).
- POOL et COOK. — Le sulfathiazol et le sulfaméthylthiazol dans le traitement des infections des voies urinaires. (*Proc. Staff. Meetings Mayo Clinic*, 21 Février 1940, p. 113-116).
- ROSENHEIM (M.-L.). — L'acide mandélique dans le traitement de la pyélite de l'enfance. (*Lancet*, 1936).
- ROSENHEIM (M.-L.) et RICHES (E.-W.). — Discussion sur les anti-septiques rénaux y compris les mandélates de sodium et d'ammonium. (*Proc. R. Soc. Med.*, 1937, N° 4, 501).
- REINHOLD, FLIPPIN et SCHWARTZ. — Observations de la pharmacologie et de la toxicologie du sulfathiazol chez l'homme. (*Ampr. Jour. of. Med. Science*, Mars 1940).
- SPINK et HAUSER. — Sulfathiazol. (*J. A. M. A.* N° 10. 7 Septembre 1940).
- TIFFENAU. — Posologie des sulfamides et conduite du traitement chez l'adulte. (*Gazette des Hôpitaux* 112, 25 Avril 1939).
- VIGNES (H.) — Traitement des colites et des pyélonéphrites au cours de la grossesse. (*P.-M.*, 4 Mars 1936, N° 19, p. 369).
- WOLFROMM (G.). — Traitement médical de la pyélonéphrite colibacillaire. (*P.-M.*, 9 Octobre 1935. N° 81, p. 1571).
-



